

Aus der Kinderklinik der Universität Zürich
Direktor: Prof. G. Fanconi
Arbeit unter Leitung von Dr. E. Rossi, Oberarzt

Die Dysostosis mandibulo-facialis
(Franceschetti-Syndrom)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
ZÜRICH

vorgelegt von
GIORGIO REZZONICO
von Lugano (Tessin)

Genehmigt auf Antrag von Prof. G. Fanconi

Zürich 1952
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik der Universität Zürich
Direktor: Prof. G. Fanconi
Arbeit unter Leitung von Dr. E. Rossi, Oberarzt

Die Dysostosis mandibulo-facialis
(Franceschetti-Syndrom)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
ZÜRICH

vorgelegt von
GIORGIO REZZONICO
von Lugano (Tessin)

Genehmigt auf Antrag von Prof. G. Fanconi

Zürich 1952
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel



A. Einleitung

In den letzten Jahren hat man wiederholt versucht, aus dem großen Kapitel der multiplen Mißbildungen Krankheitsbilder herauszunehmen, die eine klinische und manchmal pathogenetische Einheit bilden. Man muß eingangs schon festhalten, daß solche Syndrome klinisch nie ein absolut scharf begrenztes Krankheitsbild bieten, weil sie sehr oft Übergänge zu anderen Syndromen aufweisen. Dies gilt z. B. für das Pterygium-Syndrom, für das Ehlers-Danlos-Syndrom und für die große Gruppe der Dysostosen.

Es ist aber trotzdem notwendig, daß man gewisse Kombinationen von multiplen Mißbildungen oder Abartungen als Syndrome schon im Interesse der Klinik scharf zusammenfaßt. Das wird den Versuch ermöglichen, pathogenetische Zusammenhänge dieser Zustände herauszufinden.

Wir hatten in diesen letzten Jahren Gelegenheit, im Kinderspital Zürich einige Fälle zu beobachten, die zu dem jüngst beschriebenen Franceschetti-Syndrom gehören. Typisch für dieses Krankheitsbild, das auch Dysostosis mandibulo-facialis genannt wird, wären nach seinem Autor folgende Merkmale:

1. Schräg nach unten außen verlaufende Lidspalten mit auffallender Abknickung des Unterlides im äußeren Drittel und Colobombildung am Ober- und Unterlid;
2. Hypoplasie des Jochbeines und des Unterkiefers;
3. Mißbildung des äußeren Ohres;
4. Makrostomie und blinde Fistelgänge zwischen Mund und Ohr;
5. Anomale Implantation der Zähne und Haare; hoher Gaumen.

B. Historisches

Der erste Fall der Literatur, der die Kombination der oben erwähnten Symptome zeigt, wurde im Jahre 1889 von *Berry* beschrieben. Es handelte sich um ein familiär auftretendes Leiden, das bei Mutter und Tochter zu charakteristischen Mißbildungen geführt hatte. Während die Mutter beidseitig Colobome zeigt, ist bei der Tochter ein solches nur auf einer Seite sichtbar. Dagegen haben beide die besondere Kinnform und die schräg nach unten außen verlaufenden Lidspalten. Außerdem wird bei der Mutter noch eine Hasenscharte erwähnt, welche sich wieder als einziges Symptom bei einem Sohne zeigt.

1900 bringt *Collins* zwei weitere Fälle:

Einen 8jährigen Knaben mit Colobomen der Unterlider, rechts deutlicher als links, und nach unten außen abfallenden Unterlidern sowie mit deutlich abgeflachten Jochbeinen;

einen 34jährigen Mann mit den klassischen Augensymptomen (nur links sichtbar, rechts wegen Residuen einer Verletzung nicht mehr konstatierbar) und mit abgeflachten Jochbeinen.

Im Jahre 1923 beschreiben *de Lima* und *Monteiro* die Fälle von zwei Brüdern, die alle charakteristischen Merkmale der Dysostosis mandibulo-facialis aufweisen: schräg nach unten außen verlaufende Lidspalten, Colobome an den Unterlidern, Hypoplasie des Unterkiefers, starke Ohrmuschel-mißbildungen.

1927 weist *Isakowitz* in zwei Fällen auf ein familiäres Auftreten hin. Der Vater und zwei Töchter zeigen schräg nach unten außen verlaufende Lidspalten, Colobome an den Unterlidern; eine der Töchter hat zudem Cilienanomalien, Gesichtsasymmetrie und Jochbeinunterentwicklung.

Im Jahre 1932 beobachtet *Waardenburg* ein 8jähriges Kind mit den folgenden Anomalien: antimongoloide Augenstellung, Colobome der Unterlider, Fehlen der unteren Puncta lacrimalia, Cilienanomalien, auffallend nach medial zu reichende Behaarung, Ohrmuschelmißbildung, Mittelohrschwerhörigkeit und Kinnunterentwicklung.

Unter dem Titel «Atrophie (Colobome) des paupières inférieures, des oreilles et du maxillaire inférieur» beschreiben *Van Lint* und *Hennebert* im Jahre 1936 den Fall eines 9jährigen Kindes. Es zeigt Colobome der beiden Unterlider und des linken Oberlides, Mißbildung der Ohrmuscheln und Gehörgangsatriesie, Taubstummheit, Unterkieferhypoplasie, Jochbeinhypoplasie, besonders links, mit daraus folgender Gesichtsasymmetrie und stark entwickeltem Sinus frontalis. Die Haare bilden den typischen Zipfel, der zwischen Ohrmuschel und Nase auffallend medial zu verläuft. Die Autoren versuchen eine erste Gruppierung der Symptome:

Hauptsymptome: 1. Atrophie der Unterlider;
2. Atrophie der Ohren;
3. Atrophie des Unterkiefers.

Nebensymptome: 1. Vergrößerung des Frontalsinus;
2. leichte Gesichtsasymmetrie.

1936 bringt *Hermans* einen ähnlichen Fall: einen 2 Jahre alten Knaben mit Unterlidercolobomen, Cilienanomalien, Unterkieferhypoplasie, hohem Gaumen, kurzem, gespaltenem Zäpfchen, Ohrmuschelmißbildung, Thoraxasymmetrie, Kryptorchismus rechts.

1936 werden zwei weitere Fälle von *MacEnerg* und *Brennemann* beschrieben: Erwähnt werden hier die besonderen Augensymptome, die Jochbein- und Unterkieferhypoplasie, die Ohrmuschelmißbildung und die Gehörgangsatriesie. Der eine Fall zeigt noch einen gespaltenen Gaumen.

Im Jahre 1940 wird von *Sanvenero-Roselli* ein weiterer Fall mit allen typischen Zeichen beschrieben.

1940 bringt *Debusmann* unter dem Titel: «Familiäre kombinierte Gesichtsmißbildung im Bereiche des ersten Visceralbogens» den Fall eines 5 Wochen alten Kindes, das durch folgende Mißbildungen charakterisiert war: Jochbeindefekte, mißgebildete Ohren, Fehlen der Gehörgänge, Unterkieferhypoplasie, Mikrognathie, gespaltenen, hoher Gaumen. Das Kind starb mit 13 Wochen an Schluckpneumonie und Lebensschwäche.

Im Jahre 1943 erscheint eine Publikation von *Ida Mann* unter dem Titel: «Jochbeinmißbildung mit Unterkieferdefekt». Bei diesem Fall handelt es sich um ein 11jähriges Kind, das die gleichen Anomalien wie der Fall von *Collins* aufweist: Augenveränderungen mit Jochbeinhypoplasie, Abflachung der Wangen, Unterkieferhypoplasie, Taubheit, enge Implantation der Zähne, Fehlen der Mastoidzellen und Sternumdeformation.

1943 wird unter «Notes» von *Pomfret Kilner* der Fall eines 14 Monate alten Kindes mit Ohren-, Unterlider- und Gaumendefekten beschrieben.

Im gleichen Jahre bringt auch *Johnstone* einen neuen Fall mit der Beschreibung der Operationsversuche zur Korrektur der äußeren Lidwinkel.

1944 erscheint die Arbeit von *Franceschetti* und *Zwahlen* unter dem Titel «Un Syndrome nouveau: la dysostosis mandibulo-facialis», womit der heutige Name des Krankheitsbildes geprägt wurde. Es wird zuerst der Fall eines 9jährigen Knaben beschrieben, der alle am Anfang beschriebenen Symptome aufwies. Röntgenologisch werden neben Jochbein- und Unterkieferhypoplasie noch verstärkte Impressiones digitatae angegeben. Daneben aber bringen die Autoren noch den Fall eines 16jährigen Mädchens, das nur teilweise die Zeichen der Dysostosis mandibulo-facialis aufweist. Auch hier sind die Impressiones digitatae stark ausgebildet.

Im Jahre 1945 bringen *Leopold*, *Mahoney* und *Price* den Fall eines 3jährigen Negermädchens mit schräg nach unten außen verlaufenden Lidspalten und Jochbeinhypoplasie (Fehlen des Processus zygomaticus des Schläfenbeines). Der Fall ist stark familiär belastet.

Im Jahre 1947 beschreibt *Schachter* den Fall eines 7jährigen Kindes mit folgenden charakteristischen Symptomen: Atresie der Unterlider, Cilienanomalie, Ohrmuschelmißbildung und Zahnanomalien. Dazu kommen als besondere Fehlbildungen: Mikrocephalie, Thorax- und Gesichtsasymmetrie, partieller Kryptorchismus.

1948 publizierten *Brohm* und *Kluska* einen neuen Fall eines 9jährigen Mädchens mit den typischen schräg verlaufenden Lidspalten, Colobomen, Mikrotie und Schwerhörigkeit, Jochbein- und Unterkieferhypoplasie, hohem Gaumen, Zahnanomalie.

Im Jahre 1948 folgt eine zweite Publikation von *Sanvenereo-Roselli* unter dem Titel «Die angeborenen Gesichts- und Kiefermißbildungen». Der Autor beschreibt einige Fälle und weist auf die Möglichkeit von plastischen Operationen hin. Er äußert daneben den Vorschlag, die Mißbildungen statt Dysostosis Dysformatio zu nennen, damit auch die Weichteilveränderungen in dieses Krankheitsbild eingeschlossen werden. In Anbetracht der Unsicherheit und Verwirrung, die auf diesem Gebiete noch herrschen, wäre es noch

besser, den deskriptiven Ausdruck Hypoplasia mandibulo-facialis anzuwenden und jenen nur den vollständig typischen Fällen vorzubehalten.

Ebenfalls im Jahre 1948 erscheint die Monographie von *Nager* und *Reynier* «Der Gehörgang bei den angeborenen Kopfmißbildungen». Es wird die Beobachtung von drei typischen Fällen angegeben, mit besonderer Berücksichtigung des oto-rhino-laryngologischen Status. Hervorgehoben werden das häufige Auftreten von Palatoschisis (mit entsprechender Sprachstörung), die Ohrmuschelmißbildung, Gehörgangsatresie verschiedenen Grades mit der oft vorhandenen Mittelohrschwerhörigkeit. Die Autoren schlagen den Namen Dysostosis facialis vor, da das ganze Gesicht mitbeteiligt ist. Falls die Extremitäten auch befallen sind, wäre die Bezeichnung Dysostosis acrofacialis vorzuziehen.

1948 beschreiben *Bregat* und *Naud* eine besonders ausgebildete Form mit allen klassischen Symptomen, die mit zahlreichen andern Anomalien kombiniert waren: Hodenektomie links, Phimosis, Plattfüßen, partieller Syndaktylie der 2. und 3. Zehe, Spina bifida und Sacralisation von L 5, Astigmatismus hypermetropicus obliquus, Mittelohrschwerhörigkeit, Oxycephalie, verstärkten Impressiones digitatae. Sie erwähnen noch einen Fall von Morbus caeruleus bei einer Schwester.

1948 veröffentlicht *Navis* einen neuen Fall mit den typischen Augensymptomen, mit Jochbeinhypoplasie, Ohrenmißbildungen, Makrostomie, Gaumenspalte; außerdem besteht ein unterentwickelter Sinus frontalis.

Im gleichen Jahre beschreibt *Waardenburg* den Fall eines 4jährigen Mädchens mit antimongoloider Stellung der Augenachsen, Taubheit, Jochbeinhypoplasie, gespaltenem, hohem Gaumen, offenem Biß, Kinnhypoplasie, Ohrmuschelmißbildungen, und *Holm* erwähnt einen 2jährigen Knaben mit den Symptomen einer inkomplett entwickelten Form.

Im Jahre 1949 bringen *Franceschetti*, *Brocher* und *Klein* die erste Beschreibung eines unilateralen Falles. Der 39jährige Mann weist folgende Anomalien auf: Atrophie der rechten Gesichtshälfte mit Mikrotie, rechte Lidspalte schräg verlaufend, Agenesie des rechten Musculus frontalis, Hypoplasie der Gesichtsknochen rechts, besonders der Maxilla und Mandibula, Hypoplasie der rechten Nasenhälfte, Progenie des Unterkiefers mit Kinnverkürzung rechts, Fehlen des hinteren Astes des Digastricus und des Musculus stylohyoideus rechts. Dazu noch: Vorhandensein von Processus paramastoidei und Wirbelsäulenanomalien sowie eines klonischen Spasmus des Sternocleidomastoideus.

Im gleichen Jahre erscheinen Beschreibungen von weiteren Fällen. *Bregat* und *Naud* veröffentlichten einen neuen Fall mit den charakteristischen Symptomen. *Laboucaire*, *Gayral* beschreiben in einem kurzen Referat einen jungen Knaben mit allen Zeichen der Dysostosis, kombiniert mit Oligophrenie.

Halberg und *Paunessa* referieren dagegen über einen Fall mit inkomplett entwickelten Symptomen. *Waardenburg* beschreibt in einigen weiteren Publikationen neue Fälle des Syndroms mit besonderer Berücksichtigung der Ontogenese.

Gleichfalls im Jahre 1949 erscheint eine monographische Arbeit von *Franceschetti* und *Klein*. Nach einer ausführlichen Besprechung der ganzen Literatur bringen die Autoren 6 neue Fälle mit vollständig oder nur teilweise entwickeltem Syndrom. Sie versuchen an Hand dieses Materials eine Unterteilung der Dysostosis mandibulo-facialis in 5 Untergruppen:

komplette,
inkomplette,
abortive,
unilaterale und
atypische Formen

zu schaffen.

Den *kompletten Formen* teilen sie alle Fälle mit voll ausgebildetem Symptomenkomplex zu. Die *inkompletten Formen* zeigen alle typischen Symptome, ausgenommen der Ohren, die äußerlich fast normal konfiguriert sind. Das Hörvermögen ist aber oft befallen. Die dritte Gruppe, die *abortiven Formen*, weisen nur die Augensymptome auf, und zwar die antimongoloide Stellung der Lidspalten. Andere Symptome können weniger ausgeprägt gleichfalls vorhanden sein. Die Kenntnis dieser Abartung ist wichtig, weil sie die Familienuntersuchung und die Determinierung des hereditären Charakters ermöglicht und erleichtert.

Unilaterale Formen sind diejenigen, die nur eine mißgebildete Gesichtshälfte aufweisen. Auch hier kann das Syndrom nur teilweise auftreten. Die *atypischen Formen* vereinigen Lidanomalien mit anderen Mißbildungen, die nicht zur Dysostosis mandibulo-facialis gehören, und bilden die letzte, die 5. Gruppe.

1950 bringt *Keizer* neue Beobachtungen: Er beschreibt den Fall eines 6½-jährigen Knaben mit den typischen Zeichen dieser Anomalie, dazu noch mit Brachycephalie, Hypertelorismus, kleinem Sinus frontalis, Streckunmöglichkeit der Endphalangen des 2., 3. und 4. Fingers beider Hände.

Wiedemann (1950) teilt mit, daß er über 3 Fälle von Dysostosis mandibulo-facialis verfügt, von welchen einer im Pneumo-Encephalogramm einen klassischen Balkenmangel zeigt.

1951 stellt *Freudenberg* an der Schweizerischen Pädiatertagung in Basel einen klassischen Fall dar.

Ebenfalls 1951 erscheint eine weitere Arbeit von *Weyers*, worin drei neue Fälle, darunter eine unilaterale Form, beschrieben werden. Der Autor erwähnt das Syndrom als ein unregelmäßig dominant vererbbares Geschehen, das sich in der 7. Embryonalwoche abspielt. Er weist auf den Zusammenhang mit der Klippel-Feilschen Erkrankung hin und warnt vor Verwechslung mit anderen Gesichtsanomalien.

C. Ätiologie, Pathogenese und Heredität

Schon die erste Beschreibung *Berrys* stößt auf einen familiär auftretenden Fall. Hier sind Mutter und Tochter befallen. Die Mutter zeigt dazu noch eine Hasenscharte, die als einziges Symptom bei einem Sohne besteht.

Collins hat in der Familie des oben beschriebenen 8jährigen Knaben keine ähnlichen Mißbildungen gefunden. Er erwähnt aber, daß die Mutter in der Schwangerschaft vor einer Maus heftig erschrak.

Isakowitz fragt sich, ob nicht eine dominant vererbte Mißbildung vorliegt, da er ein familiäres Auftreten beobachtete (Vater und zwei Töchter zeigen hier Mißbildungen im Sinne der Dysostosis mandibulo-facialis, die als atypisches Colobom aufzufassen seien). Hier kann ein Colobom als Folge von amniotischen Strängen kaum vorliegen, da Symmetrie und Heredität stark dagegen sprechen. Auch eine Verziehung des Lidrandes als Folge des deformierten Jochbeines scheint unwahrscheinlich, da Wimperndefekte und Veränderung des Intermarginalsaumes vorliegen und die Meibomschen Drüsen fehlen. Dies alles ist ein wesentliches Argument für die Annahme einer eigentlichen Mißbildung im Sinne eines atypischen Coloboms.

Van Lint und *Hennebert* schließen ihre Beobachtungen folgenderweise (1932): Die Krankheit ist kongenital, nicht hereditär; es bestehen keine weiteren Fälle in der Familie. Pathogenese ungeklärt; Syphilis scheint keine Rolle zu spielen, und die amniotische Theorie ist zu verlassen. Der Embryo birgt den Grund der Mißbildungen seit Beginn seiner Entwicklung in sich selbst.

Ein erster Versuch, den Zeitpunkt der Entstehung der Mißbildungen zu bestimmen, wird von *Debusmann* 1940 gemacht: Mit seinen Beobachtungen will der Verfasser dieses Syndrom als ein vorwiegend dominant vererbbares Syndrom beweisen. Mit diesem vorwiegend dominanten Gen «Mißbildung des ersten Kiemenbogens» scheint ein rezessives Gen «Lebensschwäche» gekoppelt zu sein, wie aus der Kombination der beiden Formen in der untersuchten Familie hervorgehe. Als Zeitpunkt der Fehlbildung kommt die 5.–8. Embryonalwoche in Frage. Ob nur eine Atrophie der den ersten Visceralbogen versorgenden Kiemenbogenarterie als Ursache angesehen werden kann, oder ob das Organsystem des ersten Visceralbogens hypoplastisch ist, kann nicht entschieden werden.

Zahlreiche Fälle findet *Debusmann* in der von ihm untersuchten Familie. Zwei verstorbene Brüder des Falles zeigten die komplette Form des Syndroms, die Mutter ebenfalls eine fast komplette Form. Inkomplette Formen findet er dagegen bei der Großmutter mütterlicherseits, bei einem Cousin der Mutter, bei zwei Brüdern und einer Schwester der Großmutter. Ein weiterer Uronkel hatte eine Otocephalie.

Ida Mann sieht die Störung in der Entwicklung des visceralen Mesoderms, das sich in einem gewissen Zeitpunkt zu den Kieferfortsätzen entwickelt, in welchen es das knöcherne Gerüst und den äußeren Schutz des Gehirnes bildet. Dieses Gewebe fördert das Wachstum der ganzen Orbitalwand, des Kiefers, der Jochbeine, der Unterlider, des Nasenvorhofes. Dieser Teil des visceralen Mesoderms wird vom 2. Ast des 5. Hirnnerven innerviert, der paraxiale vom 1., die Mandibula vom 3.

Bei der Dysostosis mandibulo-facialis liegt keine Mißbildung des paraxialen Mesoderms vor. Die Störung im Bereiche des visceralen Mesoderms

geht um den zweiten Fötalmonat vor sich: Periode der Differenzierung der verschiedenen Organe. Die Untersuchung der verschiedenen Innervationsphären an Hand von Anästhesieversuchen ermöglicht, die Abgrenzung der betroffenen Teile zu erkennen.

Kilner sagt in seiner kurzen Beschreibung, daß die Mutter im 3. Schwangerschaftsmonat vor einem Hunde erschrak, doch wies auch eine Schwester des Falles einige Mißbildungen auf.

Franceschetti und *Zwahlen* ihrerseits setzen die kritische Periode für die Entstehung des Syndroms um die 7. Embryonalwoche an. Eine Störung zu jener Zeit im Bereiche des Kieferbogens und der ersten Kiemenspalte soll die Mikrognathie, die Zahnanomalie, die Makrostomie, die blinden Fistelgänge und die Ohrmuschelmißbildung erklären. Eine Störung im Bereiche des Oberkiefers muß auch in Erwägung gezogen werden. Amniotische Stränge spielen sehr wahrscheinlich keine Rolle. Das wiederholte Auftreten des Syndroms in der gleichen Sippe läßt auf eine genotypische Affektion schließen. Früher oder später wird die Vererbung bewiesen werden.

Leopold, *Mahoney* und *Price* sind der Auffassung, daß es sich um ein dominant vererbbares Gen handelt. Ihr Fall ist mütterlicherseits stark erblich belastet (Mutter, Bruder der Mutter, Vater der Mutter, Urgroßmutter und eine Urgroßtante befallen).

Schachter findet die gleichen Veränderungen bei dem von ihm untersuchten 9jährigen Mädchen und bei dessen Vater. Zwei Brüder dieses Kindes starben im Säuglingsalter.

Bei *Brohm* und *Kluska* weisen Vater und Großmutter väterlicherseits des angegebenen Falles Zeichen einer inkomplett entwickelten Form der Dysostosis mandibulo-facialis auf.

Bei der von *Sanvenero-Roselli* beschriebenen Familie zeigen zwei Brüder dieselben Mißbildungen. Der Verfasser sieht die Mißbildung als einen Stillstand der normalen embryonalen Entwicklung an, da die Anomalien schon bei Neugeborenen voll ausgebildet sind und ihre charakteristische Eigenart auch bis ins Erwachsenenalter nicht mehr ändern. Die Ursache, die imstande ist, die Fehlbildungen so typisch und gleichartig zu wiederholen, daß immer das gleiche Bild entsteht, ist ein genetischer Faktor. Er ist eher rezessiv als dominant vererblich.

Nager und *de Reynier* finden als Ursache der von ihnen beschriebenen Fälle folgende Faktoren: Alkoholismus, körperliche Schwäche der Mutter und die hereditäre Belastung mit Geisteskrankheiten von seiten der Mutter, die möglicherweise eine Schädigung des Kopforganisations herbeigeführt haben.

Bregat und *Naud* haben keinen Zweifel über den familiären Charakter des Syndroms. *Navis* glaubt, daß die Störungen sich innerhalb der ersten 7 Wochen entwickeln.

In der Familienuntersuchung eines Falles findet *Waardenburg* neben der Patientin selbst, einer 46 Jahre alten Frau, noch einen Cousin und dessen Vater mit einer kompletten Form und eine Schwester der Patientin mit einer abortiven Form des Syndroms behaftet.

Auch die beschriebene unilaterale Form von *Franceschetti*, *Brocher* und *Klein* zeigt in der Familie eine Schrägheit der Lidspalte bei der Mutter, dazu noch Taubstummheit bei Geschwistern der Großmutter mütterlicherseits. Zwei Geschwister des Falles starben in der Kindheit.

Diabetes und Adipositas sowie psychische Störungen finden *Franceschetti* und *Klein* in einem Fall ihrer Beobachtungen. In der letzten Publikation von *Franceschetti* und *Klein* wird von einem mesenchymatischen Gen gesprochen, das in seinen phänotypischen Auswirkungen sehr variabel ist. Sie schließen dies aus der Tatsache, daß bei den verschiedenen Fällen mehrere Anomalien gleichzeitig auftreten. Nach den oben erwähnten Autoren entsteht die Mißbildung als Folge eines entwicklungshemmenden Prozesses, der in der 7. Embryonalwoche den ersten Visceralbogen affiziert. Das Syndrom ist irregulär dominant vererbbar. Ätiologisch muß man eine Störung in der Wirkung des Organisationszentrums annehmen.

Bregat und *Naud* beschreiben ein Herzvitium kongenitalen Ursprunges bei einer Schwester des Falles und Alkoholismus des Vaters.

Auch *Keizer* spricht von einer anomalen Entwicklung in der 7. Embryonalwoche, die sich im Bereiche des Mesoderms des ersten Visceralbogens abspielt.

Zusammenfassend finden wir die allgemeine Ansicht vertreten, wonach die Dysostosis mandibulo-facialis als die Folge einer Störung in der 7. Embryonalwoche anzusehen ist. Die Mehrzahl der Autoren suchen die Ursache der Mißbildung in einem Gen, das mehr einem dominanten als einem rezessiven Erbgang zugeteilt werden kann. Die Störung befällt die Organe, die vom Mesoderm des ersten Visceralbogens ausgehen, der sich eben zu jener Zeit entwickelt.

In der Mehrzahl der untersuchten Familien sind mehrere Fälle angegeben, die Veränderungen im Sinne der Dysostosis mandibulo-facialis zeigen. Sie können graduell voneinander abweichen; so finden sich in einigen Fällen neben kompletten auch inkomplette, abortive oder unilaterale Formen des Syndroms. Daneben finden wir noch Kombinationen mit anderen Anomalien, die nicht nur die Gesichtssphäre befallen, sondern auch die Extremitäten, das Herz, die Wirbelsäule usw. Selten wird eine Schwangerschaftsstörung angegeben. *Collins* und *Kilner* vermerken ein psychisches Trauma in graviditate. Niemand erwähnt eine Erkrankung der Mutter in der Schwangerschaft (wie Röteln, Toxoplasmose usw.). Es ist daher kaum möglich, das Syndrom in diesem Sinne als Embryopathie aufzufassen.

D. Symptomatologie

Die Veränderungen der Dysostosis mandibulo-facialis betreffen fast den ganzen Gesichtsschädel. Im voll ausgebildeten Syndrom fällt die schmale, zarte Gesichtsform auf, die als Vogelgesicht bezeichnet wird; man stellt eine Hypoplasie der Gesichtsknochen fest sowie röntgenologisch eine Atrophie des Jochbeines und des Unterkiefers.

1. Augensymptome

Die Lidspalten verlaufen schräg nach unten außen; die Unterlider stehen ektropionartig und sind S-förmig abgeknickt. Häufig finden sich Colobome am Unter- sowie am Oberlid. Die Wimpern und die Augenbrauen sind meistens normal vorhanden, jedoch ist häufig eine Cilienanomalie in der Nähe der Colobome festzustellen. Der untere Lidrand kann stark verdünnt und atrophisch sein; das Sehvermögen ist selten defekt.

2. Hypoplasie des Jochbeines und des Unterkiefers,

manchmal auch am Oberkiefer vorhanden. Die Atrophie des Unterkiefers verursacht die Oberkieferprognathie und den Morsus apertus; der Kieferwinkel fehlt, bei Kieferschluß berühren sich die oberen und die unteren Schneidezähne nicht. Die Stirne ist meistens normal, kann jedoch fliehend sein. Makrostomie ist selten vorhanden.

3. Ohrenanomalien

Eine fast symmetrische Mikrotie und weitere Ohrmuschelmißbildungen sind häufig vorhanden. In zahlreichen Fällen ist der Gehörgang schmal bis atretisch. Bei Gehörgangsatrie kann das Gehör entsprechend reduziert sein; manchmal tritt Mittelohrschwerhörigkeit ein.

4. Haarsymptome

Die Behaarung reicht auf einer Linie zwischen Ohrmuscheln und Nase beidseitig auffallend nach medial zu.

5. Zahnanomalien

Die Anomalien der Zahnimplantation sind nicht sehr auffallend. Die Zähne können zusammengedrängt oder teilweise schräg implantiert sein. Dagegen kann eine Palatoschisis neben der entsprechenden Sprachstörung auch stärkere Zahnanomalien bedingen.

Öfters sind auf einer Linie zwischen Mundwinkel und oberem Ohransatz kleine vernarbte *Fistelpunkte* sichtbar. Nasenwurzel und Nasenrücken sind manchmal verbreitert; als Begleitsymptom ist oft eine Deformation der Nasenscheidewand vorhanden.

Die *Intelligenz* der Patienten ist normal und nur geringfügig reduziert. Der *Körperbau* ist meistens klein, doch normal proportioniert.

In Tabelle 1 ist die Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Symptome bei den 38 bisher veröffentlichten Fällen graphisch dargestellt, wobei allerdings bemerkt werden muß, daß nicht bei allen Fällen der Literatur genaue Angaben entnommen werden können. Stets vorhanden sind die schräg verlaufenden Lidspalten, die sogenannte antimongoloide Stellung. Selten sind dagegen die Colobome an den Oberlidern. 4 Literaturfälle zeigen diese Abartung. Die Colobome der Unterlider sind bei $\frac{2}{3}$ der Fälle beschrieben (25 Fälle). Unterkieferhypoplasie ist ebenfalls ein leitendes Symptom (26 Fälle). Ohrmuschelmißbildungen wurden in 25 Fällen erwähnt. Wo sie nicht er-

Tabelle 1

Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Symptome bei den 38 bisher veröffentlichten Fällen von Dysostosis mandibulo-facialis.

Fall Nr.	Autoren	Geschlecht und Alter	Publikation erschienen	Augenveränderungen	Knochenveränderungen	Ohrveränderungen	Makrostomie und blinde Fistelgänge	Gaumenanomalien	Andere Anomalien	Heredität	Mißbildungen in der Familie	Einteilung
1	Berry	♀	1889	+	+					+		A
2	Berry	♀	1889	+	+					+	+	A
3	Collins	♂ 8 J.	1900	+	+							I
4	Collins	♂ 34 J.	1900	+	+							I
5	Lima-Monteiro	♂ 18 J.	1923	+	+	+				+		K
6	Lima-Monteiro	♂ 16 J.	1923	+	+	+				+		K
7	Isakowitz	♂	1927	+						+		A
8	Isakowitz	♀	1927	+						+		A
9	Isakowitz	♀	1927	+	+				+	+		A
10	Waardenburg	♂ 8 J.	1932	+	+	+			+			I
11	Van Lint und Hennebert	♂ 9 J.	1936	+	+	+			+			K
12	Hermans	♂ 2 J.	1936	+	+	+		+	+			K
13	MacEney und Brennemann	♀ 6 J.	1936	+	+	+		+				K
14	MacEney und Brennemann	♀	1936	+	+	+						K
15	Sanvenero-Roselli		1940	+	+	+						K
16	Debusmann	♂ 5 W.	1940		+	+		+	+	+	+	K
17	Ida Mann	♂ 11 J.	1943	+	+	+			+			I
18	Kilner	♂ 6 J.	1943	+	+	+		+			+	K
19	Johnstone	♂ 14 J.	1943	+								I
20	Franceschetti und Zwahlen	♂ 9 J.	1944	+	+	+	+	+	+			K
21	Franceschetti und Zwahlen	♀ 16 J.	1944	+	+	+	+	+	+			I
22	Franceschetti und Zwahlen	♀ 10 J.	1944	+	+	+	+	+	+		+	K
23	Leopold, Mahoney und Price	♀ 3 J.	1945	+	+					+		I
24	Schachter	♀ 7 J.	1947	+		+			+	+		A
25	Sanvenero-Roselli	♂ 16 J.	1948	+	+	+				+		K
26	Sanvenero-Roselli	♂ 13 J.	1948	+	+	+				+		K
27	Sanvenero-Roselli	♀	1948		+			+				K
28	Nager und de Reynier	♀ 15 J.	1948	+	+	+		+	+			K
29	Nager und de Reynier	♀ 18 J.	1948	+	+	+		+	+			K
30	Bregeat und Naud	♂ 11 J.	1948	+	+	+		+	+		+	K
31	Waardenburg und Navis	♀ 4 J.	1948	+	+	+		+		+		I
32	Waardenburg und Navis	♀ 46 J.	1948	+	+	+	+					I
33	Brohm und Kluska	♀ 9 J.	1948	+	+	+		+		+		K
34	Holm	♂ 9 J.	1948	+	+	+						I
35	Gayral und Laboucaire	♂ 8 J.	1949	+	+	+	+	+				I
36	Franceschetti, Brocher und Klein	♂ 41 J.	1949	+	+				+	+	+	U
37	Halberg und Paunessa	♂ 6 J.	1949	+	+	+		+	+			I
38	Keizer	♂ 6½ J.	1950	+	+		+		+			K

K = Komplette Form; I = Inkomplette Form; A = Abortive Form; U = Unilaterale Form

wähnt werden, kann man doch annehmen, daß wenigstens feinere Mißbildungen, wie angewachsene Ohr läppchen, vorhanden waren. Mittelohrmißbildung ist viel seltener angegeben (10 Fälle). Nur selten sind Fälle mit Innenohrmißbildung (3 Fälle).

Nur 8 Autoren stellen eine Gaumenform-Veränderung fest. Anomale Zahnstellung ist in 6 Fällen angegeben. Noch seltener sind die Fistelgänge des Gesichtes beschrieben (3 Fälle). 11mal scheint die charakteristische Behaarung vorhanden zu sein. In 12 Fällen wurde die Cilieninsertion als abnorm angegeben.

Oft werden diese Symptome von *anderen Mißbildungen* begleitet:

Hasenscharte (Fall von *Berry*);

Fehlen der unteren Puncta lacrimalia (Fall von *Waardenburg*);

Kryptorchismus rechts und Thoraxasymmetrie (1 Fall von *Hermans*);

ein deformiertes Sternum weist der Fall von *Mann* auf;

Asymmetrie des Gesichtes und des Thorax sowie Kryptorchismus (Fall von *Schachter*);

Armanomalien und fehlende Daumen erwähnen *Nager* und *de Reynier* in einem Falle;

Bregeat und *Naud* haben einen einseitigen Kryptorchismus und Syndaktylie gefunden;

Navis' Fall hat unterentwickelte Sinus frontales.

Zahlreiche Nebenmißbildungen zeigt die unilaterale Form von *Franceschetti*. *Brocher* und *Klein*: Agenesie des rechten Musculus frontalis, Fehlen des hinteren Astes des Digastricus und des Musculus stylohyoideus rechts, Vorhandensein von Processus paramastoidei, Fusion zwischen C 6 und C 7, Hemivertebra von Th 4, rechts, und eine schmale Hemivertebra links von Th 6 mit thorakaler angularer Skoliose, spina bifida von Th 2, S 1, S 2, Sacralisation von L 5, links, mit Neoartikulation. Dazu die schon erwähnten Spasmen des Sternocleidomastoideus.

Oligophren war der Patient von *Gayral*, *Laboucaire*.

Kurz sei noch der Fall *Keizer* und derjenige von *Wiedemann* angegeben. Der erste weist Streckunmöglichkeit der Endphalangen des 2., 3. und 4. Fingers beider Hände, der zweite einen Balkenmangel des Gehirns auf. Leider wird das Symptom der verstärkten Impressiones digitatae zu wenig beachtet, als daß seine Häufigkeit beurteilt werden könnte. 4mal wird dieses Merkmal genannt.

Nach *Franceschetti* können die Fälle folgendermaßen unterteilt werden:

a) *Komplette Formen*: *Lima* und *Monteiro*, *van Lint* und *Hennebert*, *Mac Enery* und *Brennemann*, *Sanvenero-Roselli*, *Debusmann*, *Kilner*, *Brohm* und *Kluska*, *Bregeat* und *Naud*, *Waardenburg*, *Franceschetti*, *Keizer*.

b) *Inkomplette Formen*: *Collins*, *Waardenburg*, *Hermans*, *Mann*, *Johnstone*, *Leopold*, *Mahoney* und *Price*, *Waardenburg* und *Navis*, *Gayral* und *Laboucaire*, *Bru* und *Paintendre*, *Franceschetti*.

c) *Abortive Formen*: *Berry*, *Isakowitz*, *Schachter*, *Franceschetti* und *Klein*.

d) *Atypische Formen* sind nicht speziell beschrieben, sondern kommen eher in der Beschreibung der Stammbäume vor, wie z. B. bei *MacEnerg* und *Brennemann* (zit. nach *Franceschetti* und *Klein*).

Eine bessere Übersicht über die möglichen Kombinationen der verschiedenen Anomalien ergibt sich aus Tabelle 1.

E. Eigene Beobachtungen

Am Kinderspital Zürich hatten wir Gelegenheit, in den letzten Jahren 8 Fälle von *Franceschetti-Syndrom* zu beobachten. In Anlehnung an die von *Franceschetti* und *Klein* gegebene Einteilung haben wir sie in Tabelle 2 zusammengestellt, einschließlich eines Falles aus dem Kinderspital, der jedoch schon an einem anderen Orte publiziert wurde.

Tabelle 2
Zusammenstellung der acht beschriebenen Fälle

Fall-Nummer	1	2	3	4	5	6	7	8
Name u. Vorname	GR	RR	BH	WJ	PE	KE	EH	KM
Geschlecht u. Alter	♀ 1 Tg	♂ 5 Wo.	♂ 12 Mt.	♂ 1Tg.	♀ 12 3/4 J.	♀ 1o Tg.	♂ 7 1/2 J.	♀ 5 Mt.
Journal-Nummer	7432/37	8684/49	5423/47	2645/5o.	3864/5o	1723/5o.	5646/3o.	9546/38
o Augen-Anomalien								
o Knochen-Missbildungen								
o Ohr-Missbildungen								
o Makrostomie								?
o Palatum ogivale oder fissum								
o Vermehrte Impress. digit								
o Andere Anomalien								

Komplette Formen: 1, 2, 3, 4, 5

Formes frustes: 6

Unilaterale Formen: 7, 8

Bevor wir die noch nicht publizierten Fälle beschreiben, erlauben wir uns, nochmals den klassischen Fall G. Rosa wiederzugeben, der von *Franceschetti* und *Nager* in ihren Arbeiten veröffentlicht wurde. Die Kinderklinik Zürich hat das Mädchen schon einen Tag nach der Geburt zur Beobachtung aufgenommen. Es wurde seither mehrmals kontrolliert, zuletzt im Alter von 13 3/4 Jahren.

Fall 1. G., Rosa, J.-Nr. 7432/37. 1 Tag alt.

Der Vater der Pat. ist das 13. und jüngste Kind seiner Familie. 5 seiner Geschwister sind in der Kindheit gestorben. Vater: Alkoholiker. Die Tochter einer Schwester hat eine Hasenscharte, ein Cousin einen Klumpfuß. Ein Onkel der Mutter ist geisteskrank. Ein Bruder der Pat. hatte Asthmaanfälle. Zu erwähnen ist, daß die Mutter während dieser Gravidität, die trotz antikonzeptionellen Maßnahmen zustande gekommen war, depressiv gewesen sei, nachdem ihr dringender Wunsch auf Unterbrechung der Schwangerschaft von ärztlicher Seite nicht erfüllt worden war. Normale, rechtzeitige Geburt.

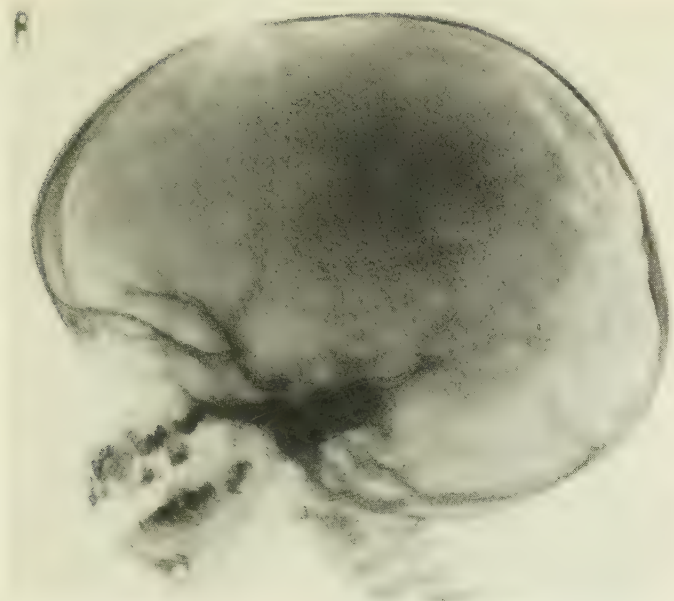


Abb. 1. G., Rosa, J.-Nr. 7432/37, $2\frac{5}{12}$ Jahre. Dysostosis mandibulo-facialis, komplette Form. Röntgenbild des Schädels seitlich.

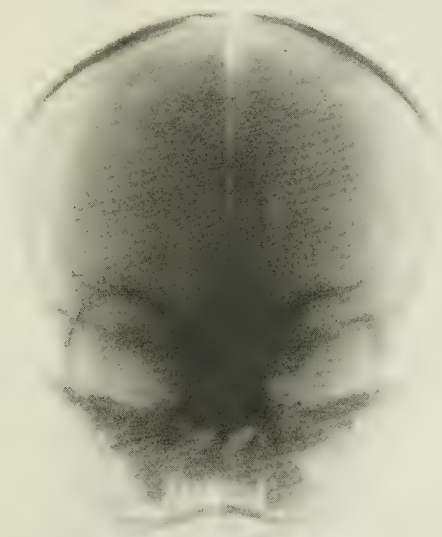


Abb. 2. G., Rosa, J.-Nr. 7432/37, $2\frac{5}{12}$ Jahre. A-p Röntgenbild des Schädels. Tiefe untere Orbitalränder. Stirnhöhlen wegen des Alters der Pat. nicht zu beurteilen.



Abb. 3. G., Rosa (Fall 1) mit 5 Tagen.



Abb. 4. G., Rosa (Fall 1) mit $2\frac{5}{12}$ Jahren.

Status praesens: Schräg nach unten außen verlaufende Lidspalten, Colobome der Unterlider, Jochbeinhypoplasie, Makrostomie und offener Biß, Mikrotie, gespaltener Gaumen, Fehlen der Uvula, Atresie der äußeren Gehörgänge, Mittelohrschwerhörigkeit, blinde Fistelgänge zwischen Ohr und Mund, typischer Haarzipfel. Sonst o. B.

Röntgenbild des Schädels seitlich (Abb. 1), $2\frac{5}{12}$ Jahre: Schädel größer als normal. Impressiones digitatae vermehrt. Sella normal groß, mit Pseudobrücke. Dicke der Calotte normal, Nähte geschlossen, deutliche Hypoplasie der Mandibula mit fehlendem Kieferwinkel. Hypoplasie des Jochbeines.



Abb. 5. G., Rosa (Fall 1) mit $13\frac{9}{12}$ Jahren.

Fall 2. R., Robert, J.-Nr. 8684/49 und 3107/50. $1\frac{7}{12}$ Jahre.

Familienanamnese: Urgroßvater väterlicherseits Alkoholiker. Bruder Asthmaanfälle. Mutter: Ekzem. Schwangerschaft und Geburt normal.

Status praesens (mit 5 Wochen): Antimongoloide Stellung der Lidspalten, Ptose der Oberlider, Ohren verkrümmt, spitzer Gaumen, hypoplastische Mandibula, verschlossene Choanen, Kryptorchismus, leichte Hypospadie, flaschenförmige Finger. Fragliches systolisches Geräusch über dem Herzen.

Kontrolle im Alter von $1\frac{7}{12}$ Jahren: Deutlicher Entwicklungsrückstand; sitzt noch nicht richtig, klappt nach vorne zusammen, kein freies Stehen, verfolgt noch



Abb. 6. R., Robert, J.-Nr. 8684/49, 5 Wochen alt. Dysostosis mandibulo-facialis, komplette Form.



Abb. 7. R., Robert, J.-Nr. 3107/50, $1\frac{7}{12}$ Jahre alt. Dysostosis mandibulo-facialis, komplette Form.



Abb. 8. B., Hermann, J.-Nr. 5423 47. 3 $\frac{3}{4}$ Jahre.

Schädel-Röntgenbild seitlich: Calotte normal. Leichte Vermehrung der Impressiones digitatae. Processus clinoides posterior unscharf begrenzt. Deutliche Sella-brücke. Steiler Abgang der dorsalen Schädelbasis. Hypoplasie der Mandibula.

Pneumoencephalographie: mäßiger Hydrocephalus internus.

Diagnose: Dysostosis mandibulo-facialis, komplette Form.

Fall 4. W., Jacques, J.-Nr. 2045/50. 1 Tag.

Familienanamnese: In der Familie sind keine Mißbildungen bekannt. Im ersten Schwangerschaftsmonat nahm die Mutter etwa 10 Linguetten Ovocycline. Im 5. Monat erschrak sie heftig infolge eines Autounfalls. In der Familie des Vaters eine Totgeburt und zwei Fehlgeburten.

Persönliche Anamnese: Geburt zwei Wochen nach dem Termin, künstlich eingeleitet; künstliche Blasensprengung, sonst normaler Verlauf. Schon zwei Stunden nach der Geburt bemerkte man das erschwerte und unregelmäßige Atmen des Kindes infolge eines schon sehr früh diagnostizierten Choanenverschlusses. Das Kind zeigt eine Hypognathie, einen leichten Hypertelorismus, einen hohen Gaumen, kleine, mißgebildete Ohrmuscheln mit angewachsenem Ohrläppchen, Klinodaktylie, schräg nach unten außen abfallende Lidachsen.

Herz: lautes systolisches Geräusch über allen Ostien, Maximum über dem Erb-schen Punkt, auch links paravertebral hörbar.

Röntgenbild des Schädels: Schädel normal groß. Nähte dem Alter entsprechend. Sella sehr klein. Ausgesprochen steiler Abgang der vorderen Schädelbasis. Hypo-plasie der Mandibula und der Jochbeine. Orbitae tief.



Abb. 9. W., Jacques, J.-Nr. 2045 50, 3 1/2 Monate. Dysostosis mandibulo-facialis, komplette Form.

Ekg.: Linkstyp, Vorhofhypertrophie.

Nach der Angiokardiographie wird eine wahrscheinliche Aortenisthmusstenose diagnostiziert.

Oto-rhino-laryngologische Untersuchung (Dr. Graf): In beiden Nasenhälften reichlich trübes, schleimiges Sekret, das nicht nach hinten abfließt. Mit der wattenumwickelten Sonde kann man nur bis zu den Choanen vordringen. Diese sind beidseitig durch eine ziemlich derbe Platte verschlossen. Hypoplasie des Unterkiefers, Gaumen symmetrisch. Im Rachen keine Mißbildung. Zugang zum Epipharynx frei. Mäßige Mißbildung der Ohrmuscheln, besonders rechts. Gehörgänge infolge Hautschwellung und Detritus eingengt, jedoch keine Gehörgangsobliteration. Auf Pfeifen keine Reaktion.

Operation im Alter von 6 Monaten erfolgreich.

Diagnose: Choanenverschluß. Aortenisthmusstenose. Dysostosis mandibulo-facialis, komplette Form.

Fall 5. P., Erna, J.-Nr. 3864/50. 12 Jahre.

Familienanamnese: o. B. Schwangerschaft normal. Im 6./7. Monat Mutter gestürzt in der Wohnung. Geburt sehr lang. Das Kind hat sich gut entwickelt. Zeigte mit 2 Jahren eine Nierenblasenentzündung. Wolfsrachenoperation mit 2 Jahren. Syndaktylieoperation mit 5 Jahren. Später noch im Spital wegen Unterschenkelfraktur und Appendicitis. Kommt ins Spital, weil seit 1 1/2 Jahren Darmstörungen und Stillstand der körperlichen und geistigen Entwicklung. Dazu stellte man in letzter Zeit Eiweiß im Urin und eine Anämie fest. Wir wollen hier hauptsächlich auf den degenerativen Habitus achten:



Abb. 10. P., Erna (Fall 5), 12¹⁰/₁₂ Jahre.

Kleines, mageres Mädchen, Kopf klein, Gesicht asymmetrisch, rechte Lidachse antimongoloid gestellt, hypoplastische Mandibula, obere Incisiven in Doppelreihe, Prämolaren fehlen. Zunge breit, dick, kurz, pilzförmig, kann nicht herausgestreckt werden; Mangel eines freien Endes. Der weiche Gaumen und die Uvula zeigen einen Status nach Wolfsrachenoperation. An den Händen kurze, plumpe Finger, linke Mittelfinger kürzer als die anderen Finger; Schwimmhäute mit Status nach Operation. Sie sind aber auch an den anderen Fingern und an den Zehen vorhanden. Vierfingerfurche links. Hammerzehen. Starke Überstreckbarkeit der Gelenke. Ohrmißbildungen mit plumpen Muscheln, Konvexität, wo normalerweise Konkavität vorhanden ist. Breiter Nasenrücken. Systolisches Geräusch. Leber vergrößert und druckempfindlich. Im Urin Eiweiß positiv, Erythrocyturie. Im Verlauf des Spitalaufenthaltes eklamptische Urämie (Blutdruck 220/150 im Anfall). Rest-N 164. Auf die Mitteilung der übrigen Befunde in dieser Richtung verzichten wir, da der Fall vom Standpunkt der multiplen Abartungen studiert wird.

A-p Röntgenbild des Schädels: großer Sinus frontalis. Tiefer unterer Rand der Orbita. Hypoplasie des Jochbeines rechts. Asymmetrie und Hypoplasie der Mandibula, besonders links. Sella sehr breit. Leichte Vermehrung der Impressiones digitatae.

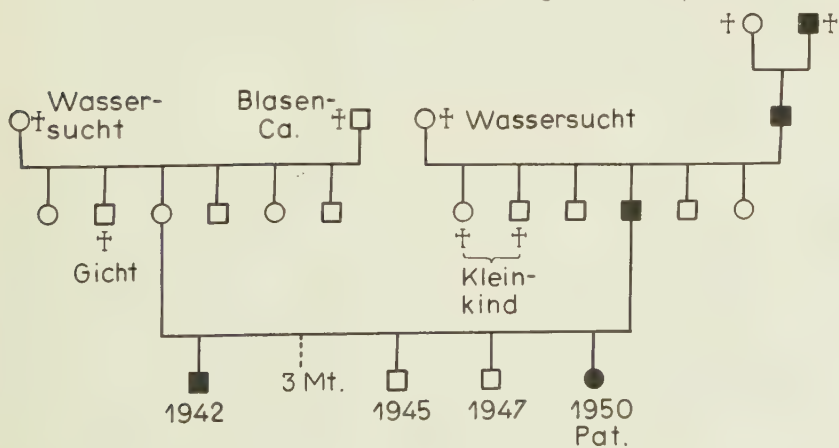
Diagnose: Franceschetti-Syndrom, komplette Form. Syndaktylie, Wolfsrachen, fragliches Vitium cordis und Nierenmißbildung.



Abb. 11. K., Elisabeth, J.-Nr. 1723/50. 1 Monat.

Tabelle 4

Stammbaum K., Elisabeth (Fall 6), 10 Tg., J.Nr. 1723/50.



■ ● Dysostosis mand. fac.



Abb. 12. Bruder von K., Elisabeth (Fall 6).

Fall 6. K., Elisabeth, J.-Nr. 1723 50. 10 Tage.

Familienanamnese: Ein Bruder der Pat. hatte bei der Geburt ein kleines, zurücktretendes Kinn. Er zeigt außerdem noch leicht mißgestaltete Ohrfläppchen. Der Vater hat deformierte Ohrfläppchen; ähnliche sollen schon beim Urgroßvater väterlicherseits zu beobachten gewesen sein.

Personliche Anamnese: Schwangerschaft normal verlaufen. Medikamentöse Geburtseinleitung nach vorzeitigem Blasensprung. Das Kind kam mit einer Plexuslähmung zur Welt.

Status: deutliche Hypoplasie des Unterkiefers, Mongolenlücke, Ohrmuschelmißbildung (es fehlt der oberste Teil, besonders links), gotischer Gaumen, Klinodaktylie der Kleinfinger, partielle Plexuslähmung des rechten Armes (Fallhand mit stark adduziertem Daumen), Hypertelorismus.

Röntgenbild des Schädels seitlich: Schadel normal groß. Nähte weit offen. Etwas steiler Abgang der vorderen Schadelbasis. Sella normal groß. Deutliche Hypoplasie der Mandibula. Hypoplasie der Jochbeine schwer zu beurteilen.

Röntgenbild der Extremitäten: Pilzformige Auftreibung der Epiphysen mit etwas verdickten Epiphysenlinien.

Diagnose: Dysostosis mandibulo-facialis, Forme fruste.



Abb. 13. Vater von K., Elisabeth (Fall 6).



Abb. 14 und 15. E., Hugo (Fall 7), 7⁴/₁₂ Jahre.

Fall 7. E., Hugo, J.-Nr. 5646/30, 7⁴/₁₂ Jahre.

Familienanamnese: keine Mißbildungen.

Persönliche Anamnese: Die Mutter stürzte im 4. Schwangerschaftsmonat auf die Seite und hatte eine kleine Blutung. Rechtzeitige Geburt; Beendigung mit der Zange wegen Wehenschwäche.

Das Kind zeigt eine Asymmetrie der linken Gesichtshälfte. Die Achse der unteren Zahnreihe geht von rechts unten nach links oben. Den horizontalen Ast des Unterkiefers kann man bis ins Gelenk verfolgen; der aufsteigende Ast fehlt. Ca. 1 cm vor dem Gelenk ist die Haut in der Größe eines Kirschkernes vorgewölbt, darunter ist eine knorpelige, sich in die Tiefe verlierende Masse zu palpieren. Vor dem äußeren, sehr engen Gehörgang ist ein weiterer Knorpel vorhanden. Das Hörvermögen des linken Ohres ist stark reduziert. Der linke Mundwinkel ist stark schräg nach oben gezogen.

Röntgenbild des Schädels: Starke Hypoplasie der linken Seite der Mandibula.

Diagnose: Unilaterale, inkomplette Form der Dysostosis mandibulo-facialis.

Fall 8. K., Maria, J.-Nr. 9546/38. 5 Monate.

Familienanamnese: o. B.

Persönliche Anamnese: Schwangerschaft und Geburt normal. Die linke Gesichtshälfte ist stark abgeflacht, die linke Mandibula gegenüber rechts stark hypoplastisch. Das linke Ohr einschließlich des äußeren Gehörganges fehlt bis auf einen kirschgroßen Bürzel (Rudiment des Ohr läppchens).

Herz: etwas nach rechts verbreitert; über dem Herzen hört man ein Preßstrahlgeräusch, das nicht fortgeleitet wird (offenes Septum ventriculorum). Die Herzaktion ist regelmäßig. Rectumprolaps.



Abb. 16. K., Maria, J.-Nr. 9546 38. 5 Monate. Dysostosis mandibulo-facialis, inkomplette, unilaterale Form.

Röntgenbilder des Schädels: Hypoplasie der linken Mandibula.

Röntgenbilder der Wirbelsäule: Klippel-Feil cervicalis und thoracalis. Herzspitze abgerundet und nach oben verlagert.

Das Kind starb mit $12\frac{5}{12}$ Jahren an Herzinsuffizienz. Die letzten Angaben der Eltern sprechen für einen erheblichen Entwicklungsrückstand (Gehen mit 6 Jahren) mit wiederholt auftretenden Krampfanfällen.

Diagnose: Inkomplette, unilaterale Form der Dysostosis mandibulo-facialis, Klippel-Feil. Vitium cordis congenitum.

Typisch ist die Wirbelsäulenmißbildung wie im Falle von *Franceschetti*, *Brocher* und *Klein*.

F. Besprechung der Fälle

Wir haben im Krankengut des Kinderspitals Zürich 8 Fälle finden können, die als Dysostosis mandibulo-facialis oder Franceschetti-Syndrom zu bezeichnen sind. Von diesen Fällen zeigen 5 alle klassischen Symptome, die uns erlauben, sie nach der Einteilung von *Franceschetti* als komplette Formen zu betrachten. Die Augensymptome bestehen bei allen kompletten Formen in einer schräg nach unten außen verlaufenden Augenachse, die als antimongoloide Stellung bezeichnet wird; in einem Falle (Fall 1) ist dieses Symptom mit einer ektropionähnlichen Veränderung des Unterlides kombiniert. Colobome konnten wir nirgends finden.

Bei 3 anderen Fällen fehlen die Augensymptome, dagegen sind alle anderen klassischen Komponenten sehr ausgeprägt vorhanden. In allen unseren Beobachtungen konnten wir eine deutliche Hypoplasie der Mandibula feststellen. Diese Erscheinung wird röntgenologisch in einem Fall (Fall 1) von einem flachen Kieferwinkel begleitet. In zwei anderen Fällen (7 und 8) war die Hypoplasie nur einseitig lokalisiert, so daß wir hier mit *Franceschetti* von einer unilateralen Form des Syndroms sprechen.

Die Hypoplasie des Jochbeines wurde sicher in 5 Fällen (1, 2, 3, 4 und 5) diagnostiziert. Sie ist mit einem tiefstehenden unteren Rand der Orbita kombiniert. Wir haben uns darauf beschränkt, nur diejenigen Fälle aufzuzählen, bei denen die Veränderungen mit Sicherheit zu erkennen waren, da die Beurteilung mitunter, besonders in den ersten Monaten, recht schwer sein kann. Die Ohrmißbildungen waren in allen Fällen ausgeprägt vorhanden, von fehlender Modellierung und abnormer Formung bis zu Schrumpfung und fast vollständigem Fehlen.

In einem Falle (7, links) stellt man nur einen kleinen Bürzel fest.

Einen geschlossenen äußeren Gehörgang konnten wir in einem Fall (Fall 1) feststellen; Verengung im Falle 7 (links).

Blind endende Fistelgänge haben wir in Fall 1 beobachtet.

Bei Fall 7 sieht man eine knorpelige Geschwulst zwischen Mundwinkel und Ohr, ca. 1 cm vor dem Gelenk links. Makrostomie fanden wir in 7 Fällen mehr oder weniger ausgesprochen (1, 2, 3, 4, 5, 6 und 7). In einem einzigen Falle (8), der inzwischen wegen eines Herzfehlers ad exitum gekommen ist, erlaubt uns die Abbildung keine genaue Beurteilung des Symptoms.

Gotischer Gaumen ist ein obligates Symptom und ist in allen Fällen sehr ausgeprägt. Gespaltener Gaumen ist in 2 Fällen (1, 5) vorhanden.

Vermehrung der *Impressiones digitatae*, eine typische Erscheinung bei den multiplen Mißbildungen, ist in den 3 Fällen 1, 2 und 3 vorhanden und kann sogar sehr ausgeprägt sein und eine schwere Dyskranie begleiten. Dieses Symptom wird mit der pilzförmigen Auftreibung der Epiphysen (2, 5) als Abartungserscheinung betrachtet und ist der Ausdruck einer Mesenchymschwäche.

Von anderen Mißbildungen oder degenerativen Zeichen fanden wir in unserer Kasuistik folgende:

Degenerative Zeichen:

Klinodaktylie in den Fällen 3, 4 und 6;

Syndaktylie in Fall 5;

Hypertelorismus in den Fällen 3 und 4;

Pilzförmige Auftreibung der Epiphysen in den Fällen 2 und 6;

Dubois-Zeichen in Fall 3;

Flaschenförmige Finger in den Fällen 2 und 6;

Mongolenlücke in Fall 6.

Echte Mißbildungen:

Herzfehler in den Fällen 2, 6 (fraglich), 4 und 8;

Kryptorchismus in Fall 2;

Choanenverschluß in den Fällen 2 und 4;

Rectumprolaps in Fall 8;

Klippel-Feil in Fall 8.

G. Heredität

Auch in unseren Fällen, wie in denjenigen der Literatur, tritt eine hereditäre Belastung als wesentlichstes ätiologisches Moment hervor. So fanden wir in drei Stammbäumen (Fall 1, 3 und 6) eine Anhäufung von Mißbildungen. In Fall 6 kam dazu noch die direkte Übertragung eines der klassischen Symptome des Franceschetti-Syndroms, nämlich die Mikrogenie.

II. Schlußfolgerungen

Das Zusammentreffen von Franceschetti-Syndrom, Mißbildungen und gehäuften degenerativen Zeichen in den gleichen Familien führt zur Annahme, daß auch dieses Syndrom in die Gruppe der multiplen Abartungen gehört, wie z. B. das Pterygium-Syndrom oder das Syndrom von Ehlers-Danlos usw., und wie diese als klinisch begrenztes Krankheitsbild erblich ist. Statistische Berechnungen über die Heredität liegen noch nicht vor, doch scheint sie fakultativ dominant zu sein. Wir glauben kaum, daß exogene Noxen ätiologisch eine Rolle spielen.

Bei dieser Betrachtungsweise ist es auch leicht zu verstehen, warum sich dieses Krankheitsbild mit anderen Syndromen multipler Abartungen kombinieren kann.

J. Zusammenfassung

Nach einer Zusammenstellung aller 38 bisher beschriebenen Fälle von Franceschetti-Syndrom und Würdigung der verschiedenen ätiologischen Theorien werden 8 neue Fälle dieses Krankheitsbildes beschrieben. Unsere Beobachtungen lassen sich nach der von *Franceschetti* und *Klein* vorgeschlagenen Einteilung folgendermaßen unterteilen:

- 5 komplette Formen,
- 1 Forme fruste,
- 2 unilaterale Formen.

Bei der Beschreibung der klinischen Erscheinungen des Syndroms werden neben den klassischen Manifestationen, nämlich der Hypoplasie der Mandibula, den Ohr- und den Augenmißbildungen, die Mißbildungen und degenerativen Erscheinungen besonders hervorgehoben, die sich mit dem Bild kombinieren können.

Es zeigt sich dabei, daß auch das Franceschetti-Syndrom in das große Kapitel der multiplen Abartungen einzureihen ist.

Ein hereditärer Faktor als Ätiologie des Syndroms wird auch durch unsere Fälle, wie durch diejenigen der Literatur wahrscheinlich gemacht.

Literatur

- Berry, G. A.*: Ophthalm. Hosp. Rep. **12**, 255 (1889).
Bregeat, P., Naud, G.: Arch. Ophtalm. (Fr.) **9**, 427 (1949).
Bregeat, P., Naud, G.: Arch. fr. de Péd. **5**, 622 (1948).
Brohm, F., Kluska, V.: Lékařské Listy **2**, 14 (1948).
Collins, E. T.: Trans. ophthalm. Soc. U. Kingd. **20**, 190 (1900).
Debusmann: Arch. Kinderhk. **120**, 133 (1940).
Franceschetti, Brocher, Klein: Arch. Klaus-Stiftg, Zürich **22**, 373 (1947).
Franceschetti, Klein: Acta ophthalm. **27**, 2 (1949).
Franceschetti, Zwahlen: Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. **1**, 60 (1944).
Freudenberg, E.: Mitteilung an der Schweiz. Päd.-Tagung, Basel 1951.
Halberg, G. P., Paunessa, J. M.: Brit. J. Ophthalm. **23**, 709 (1949).
Hermans, R.: Bull. Soc. belge Ophtalm. **73**, 60 (1936).
Holm: Ugeskr. Laeg. (Dän.) **48**, 1366 (1948).
Johnstone, J. L.: Brit. J. Ophthalm. **27**, 21 (1943).
Isakowitz, J.: Klin. Mbl. Augenhk. **78**, 509 (1927).
Keizer: Ned. Tschr. Geneesk. **94**, 1195 (1950).
Kilner, T. P.: Brit. J. Ophthalm. **27**, 18 (1943).
Laboucaire, Gayral: Rev. Ot. etc. (Fr.) **21**, 318 (1949).
Leopold, Mahoney und Price: Arch. Ophthalm. (Am.) **34**, 210 (1945).
Mann, I.: Brit. J. Ophthalm. **27**, 13 (1943).
MacEnery, Brennemann: J. Pediatr. (Am.) **11**, 468 (1937).
Nager, de Reynier: Pratica oto-rhino-lar. **10**, Suppl. 2 (1948).
Navis, H.: Ned. Tschr. Geneesk. **92**, 740 (1948).
Navis, H.: Quart. Rev. Ophthalm. and allied Sci. **4**, 342 (1948).
Pires de Lima: Arqu. Anat. e Atrop. (Port.) **8**, 185 (1923).
Sanvenero-Roselli: Plastica chir. **1**, 184 (1940).
Sanvenero-Roselli: Dtsch. zahnärztl. Ztg **3**, 816 (1948).
Schachter, M.: Ann. Paed. **169**, 345 (1947).

- Van Lint, Hennebert*: Bull. Soc. belge Ophtalm. **73**, 51 (1936).
Waardenburg: Klin. Mbl. Augenhk. **92**, 29 (1934).
Waardenburg: Ophthalmologica **117**, 352 (1949).
Waardenburg: Ann. Ocul. (Fr.) **182**, 319 (1949).
Waardenburg: Ophthalmologica **119**, 233 (1950).
Waardenburg, Navis: Ned. Tsch. Geneesk. **92**, 3455 (1948).
Waardenburg, Navis: Acta genet. et stat. med. **1**, 219 (1949).
Wiedemann, H. R.: VI. Internat. Kongreß für Padiatrie, Zürich 1950, Ausstellungsführer, S. 94, und mündliche Mitteilung.
Zwahlen: La Dysostose mandibulo-faciale, Thèse 1826, Genf 1944.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. *G. Fanconi*, spreche ich für die Überlassung des Themas meinen verbindlichsten Dank aus. Ebenso danke ich seinem Oberarzt, Herrn Dr. *E. Rossi*, für die Leitung dieser Arbeit und die freundlichen Ratschläge.

Curriculum vitae

Am 14. Juli 1922 wurde ich in Lugano als Bürger von Lugano (Kt. Tessin) geboren. Dort besuchte ich die Primar- und Mittelschule und legte im Juli 1941 am Liceo Cantonale die Maturitätsprüfung Typus B ab.

Abgesehen von einem Semester, das ich im Sommer 1946 in Genf verbrachte, absolvierte ich mein ganzes Hochschulstudium in Zürich, wo ich 1942 und 1945 die beiden propädeutischen Prüfungen und im Herbst 1948 das medizinische Staatsexamen bestand.

Nachher war ich 2 Jahre lang als Assistent im Ospedale Civico, Lugano, tätig. Seit Februar 1951 arbeite ich als Volontär in der medizinischen Poliklinik Zürich (Prof. *Rossier*).

